



Europäisches  
Patentamt  
European Patent  
Office  
Office européen  
des brevets

Description of FR894508	Print	Copy	Contact Us	Close
-------------------------	-------	------	------------	-------

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

Process for the preparation of derived from polysaccharides.

It is known that the polysaccharide ethers polysulfuric coagulate blood (see S. Bergström, Naturwissenschaften 23 (1935), p. 706 ; Zeitschrift für physiologische Chemie 238 (1936), p. 163 ; E. Chargaff and F. Bancroft, Newspaper off Biol. Chemistry 115 (1936), p. 149, 155). These bodies thus have a high toxicity which is opposed to their clinical employment. Bergström had already attracted the attention on this large toxicity. Thus, for example, 10 to 20 Mg, per kg of animal, ether-salt polysulfuric of cellulose are toxic for the mouse.

It was currently established that one could obtain the precious derived ones from polysaccharides by introducing, in polysaccharides, like cellulose, the starch, pectin, the chondrosine, etc, first of all of the acids groups of etheric nature and by then etherifying, with sulfuric acid, still free hydroxyls of polysaccharide. Bodies of this kind are obtained into transformant, for example, the glycolic ether-salt cellulose of cellulose having the formula

<EMI ID=1.0>

and into transformant, then, those out of ether-salts polysulfuric.

<EMI ID=2.0>

In the place of the groups of glycolic ethers, one can also use other radical acids with the same result. One prepares, for example, starting from cellulose and of the acid beta bromoethane sulfonic, ether of cellulose - beta - oxyethanesulfonic having the following formula

<EMI ID=3.0>

and it is transformed, then, out of ether polysulfuric

<EMI ID=4.0>

It is not necessary to introduce exactly only one acid group for an unit of polysaccharide, i.e. on group C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Products which contain these radical ethereal acids more or less can also be used as raw materials for the manufacture of ether-salts polysulfuric. Lastly, it is not necessary only all the hydroxy- groups

<EMI ID=5.0>

sulfuric acid, because the somewhat low ether-salt stages still present a relatively good activity.

These new combinations can avoid blood coagulation seriously and are not very toxic.

Example 1. - 3 portions in glycolic ether weights of cellulose, prepared following J. K. Cowdhury (B: ochemische Zeitschrift 148 (1924), p. 76), are agitated in 30 portions in volume of pyridine and 7 portions in volume of pendent chlorosulfonic acid 5 hours with 85 [deg]. By decomposition of the product of the reaction with ice, it is formed a soluble fraction in the water and another least soluble. From the aqueous solution, the ether-salt polysulfuric of glycolic ether of cellulose is precipitated by addition of alcohol, then is again dissolved in water, the solution is neutralized with soda detergent, sodic salt is precipitated in alcohol, is purified by dialysis and, finally, precipitated again aqueous solution concentrated by addition of alcohol. The sulphur content of the combination is approximately 14,5% One can also prepare products with a lesser content sulphur. Those can be again etherified by a new treatment with chlorosulfonic acid and pyridine.

Example 2. - One lets rest, pendent 2 hours, 5 portions in weight of pulverized dry cellulose, with 40 portions in volume of detergent of aqueous soda with 40%. One adds

<EMI ID=6.0>

nesulfonate of sodium and one heats 3 hours with the bain-marie. The solution becomes dark then. At the end of 12 midnight, one precipitates the product of the reaction by addition of alcohol, one it centrifugal, one dissolves it in a little water and one precipitates it after this solution centrifugation of small insoluble portions of the sodic salt of ether jS-ethanesulfonic of cellulose by addition of alcohol. The product is purified by dialysis, pendent one day, of the aqueous solution of this preparation and, then, by precipitation with alcohol.

Into an highly cooled mixture of 60 portions in volume of dry pyridine and 14 portions in volume of chlorosulfonic acid, one introduces 6 portions in weight of

<EMI ID=7.0>

heated while agitating. One heats, while agitating continuously, the reaction mass pendent 5 hours with 85 [deg], one then lets rest 12 hours at the ambient temperature and one pours on ice. The largest portion of the cellulosic derivative separates. After filtration of a slight insoluble precipitate, one adds alcohol to the aqueous filtrate, of

<EMI ID=8.0>

ethanesulfonic of cellulose precipitates.

One filters on asbestos, one dissolves the precipitate in a little water, one neutralizes by addition of detergent of soda and one precipitates the sodic salt of the aqueous solution by addition of alcohol. One then lets put back, pendent 12 hours, under alcohol, sodic salt to remove it from his water, then this salt is treated by ether and, finally, dried. Sulphur 17,2% content.

Example, 3. One lets rest, pendent 3 hours, 5 portions in weight of soluble starch added with 40 portions in volume of detergent of soda with 40%, which produces, mainly, a dissolution of the substance. One then adds progressively 20 portions in weight of acid chlorinates acetic.

The mixture is heated and the solution is clarified. One heats pendent 10 more minutes on the bain-marie and one lets put

back pendent the night.

The product of the reaction is then versed in 150 portions in volume of alcohol, liquid the oily precipitate is centrifuged, dissolved in water and precipitate again with alcohol. By trituration with anhydrous alcohol, the liquid oily one takes a more solid consistency and, by desiccation in the exiccator at empty, is solidified finally in a mass which one can pulverize. To purify this sodic salt of glycolic ether of the starch of adhering sodium chloride, one again dissolves it in water and one precipitates it by pouring it in a double quantity in volume of alcohol. The substance thus precipitated is centrifuged, carried to boiling with alcohol and ether and, finally, dried. In a mixture of 45 portions in volume of pyridine and 11 portions in volume of chlorosulfonic acid, one incorporates 5 portions in weight of glycolic ether sodic of starch and one heats this mixture, pendent 5 hours, to 85-90 [deg]. It is formed a clear solution then. One lets rest the pendent whole the night at the ambient temperature. The solution is then broken up with 50 portions into volume of water, the insoluble residue is separated by centrifugation, washed with water, then dissolved in soda detergent at 10%. The soluble component of the product of sulphonation is precipitated with a double volume alcohol, is centrifuged, dissolved in a little aqueous detergent and is incorporated with the first solution mentioned. The sodic salt of the glycoléther-sulfuric ether-salt of the starch is then precipitated by pouring this solution in a double volume of alcohol. The purification is obtained by dissolution in a mixture water-alcohol, which is then dialysed. After precipitation, by alcohol, of the sodic salt of the glycol-ether-sulfuric ether-salt of the starch, this one is heated with alcohol and ether, then finally dried. Example 4. - One lets put back, pendent one night, 5 portions in weights of glycogen, added with 50 portions in volume of detergent of aqueous soda with 40%. One then adds 50 portions in bromoéthane-sulfonic weight of acid of sodium and one heats pendent 5 hours with the bain-marie. Dissolution is carried out progressively and completely. One lets rest the pendent whole the night at the ambient temperature and the product of the reaction is versed in 150 portions in volume of alcohol. It precipitates, first of all, in the form of liquid oily, but can be obtained, after new precipitation in a mixture water-alcohol and desiccation, in solid form. Output 4,5 portions in sulfonic ether weight of the glycogen beta - oxyéthane. The etherification of the combination with chlorosulfonic acid is carried out in the same way that in example 3. For 4,5, portions in sulfonic ether weight of the glycogen beta - oxyéthane, one uses, for sulphonation, a mixture of 45 portions in volume of pyridine and 11 portions in volume of chlorosulfonic acid. One lets react this one pendent 5 hours to 85 [deg]. The product of the reaction is subjected to a dialysis in order to purify it.

Output 5,8 portions in weight of ether

<EMI ID=9.0>

salt-sulfosulfurique.

It is clearly understood that the invention applique not with the products themselves obtained following the process - which has been just described as these products can be used with the fine therapeutic ones.

## MINISTÈRE DE LA PRODUCTION INDUSTRIELLE.

SERVICE DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.



## BREVET D'INVENTION.

Gr. 14. — Cl. 1.

N° 894.508

Procédé pour la préparation de dérivés de polysaccharides.

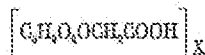
Société dite : F. HOFFMANN-LA ROCHE & C<sup>e</sup> (Société anonyme) résidant en Suisse.Demandé le 8 mai 1943, à 9<sup>h</sup> 20<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré le 13 mars 1944. — Publié le 27 décembre 1944.

(Demande de brevet déposée en Suisse le 21 août 1942. — Déclaration du déposant.)

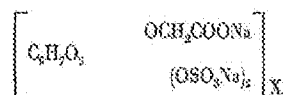
On sait que les éthers polysulfuriques de polysaccharides coagulent le sang (voir S. Bergström, Naturwissenschaften 22 (1935), p. 706; Zeitschrift für physiologische Chemie 238 (1936), p. 163; E. Chargaff et F. Bancroft, Journal of Biol. Chemistry 115 (1936), p. 149, 155). Ces corps ont donc une toxicité élevée qui s'oppose à leur emploi clinique. Bergström avait déjà attiré l'attention sur cette grande toxicité. Ainsi, par exemple, 10 à 20 mg. par kg d'animal, d'éther-sel polysulfurique de la cellulose sont toxiques pour la souris.

Il a été actuellement établi qu'on pouvait obtenir de précieux dérivés de polysaccharides en introduisant, dans des polysaccharides, comme la cellulose, l'amidon, la pectine, la chondrosine, etc., tout d'abord des groupes acides de nature étherique et en étherifiant ensuite, avec de l'acide sulfurique, les hydroxyles encore libres du polysaccharide. Des corps de ce genre sont obtenus en transformant, par exemple, la cellulose en éthers-sels glycoliques de la cellulose ayant la formule

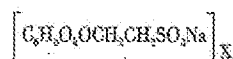


et en transformant, ensuite, ceux-ci en

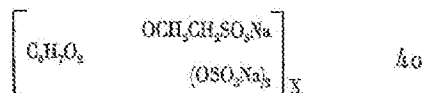
éthers-sels polysulfuriques.



A la place des groupes des éthers glycoliques, on peut utiliser aussi d'autres radicaux acides avec le même résultat. On prépare, par exemple, à partir de la cellulose et de l'acide  $\beta$  — bromoéthane sulfonique, l'éther de la cellulose —  $\beta$  — oxyéthanesulfonique ayant la formule suivante



et on le transforme, ensuite, en éther polysulfurique



Il n'est pas nécessaire d'introduire exactement un seul groupe acide pour une unité de polysaccharide, c'est-à-dire sur le groupe  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5$ . Des produits qui contiennent plus ou moins de ces radicaux acides étherés peuvent également être utilisés comme matières premières pour la fabrication d'éthers-sels polysulfuriques. Enfin, il n'est

pas nécessaire que tous les groupes hydroxy-  
les du polyacétaride soient étherifiés par  
l'acide sulfurique, car les stades d'éthers-  
sels quelque peu inférieurs présentent encore  
une activité relativement bonne.

Ces nouvelles combinaisons peuvent évi-  
ter sérieusement la coagulation sanguine et  
sont peu toxiques.

*Exemple 1.* — 3 parties en poids d'éther  
glycolique de la cellulose, préparées sui-  
vant J. K. Cowdhury (Biochemische Zeits-  
chrift 148 (1924), p. 76), sont agitées dans  
30 parties en volume de pyridine et 7 par-  
ties en volume d'acide chlorosulfonique pen-  
dant 5 heures à 85°. Par décomposition du  
produit de la réaction avec de la glace, il  
se forme une fraction soluble dans l'eau  
et une autre moins soluble. A partir de la  
solution aqueuse, l'éther-sel polysulfurique  
de l'éther glycolique de la cellulose est pré-  
cipité par addition de l'alcool, puis est de  
nouveau dissous dans de l'eau, la solution  
est neutralisée avec de la lessive de soude,  
le sel sodique est précipité dans de l'alcool,  
purifié par dialyse et, finalement, de nou-  
veau précipité de la solution aqueuse  
concentrée par addition d'alcool. La teneur  
en soufre de la combinaison est d'environ  
14,5 %

On peut aussi préparer des produits avec  
une teneur moindre en soufre. Ceux-ci  
peuvent être à nouveau étherifiés par un  
nouveau traitement avec de l'acide chloro-  
sulfonique et de la pyridine.

*Exemple 2.* — On laisse reposer, pendant  
2 heures, 5 parties en poids de cellulose  
sèche pulvérisée, avec 40 parties en volume  
de lessive de soude aqueuse à 40 %. On ajoute  
ensuite 50 parties en poids de  $\beta$ -brométhano-  
nesulfonate de sodium et on chauffe 3 heures  
au bain-marie. La solution devient alors  
foncée. Au bout de 24 heures, on précipite  
le produit de la réaction par addition d'al-  
cool, on le centrifuge, on le dissout dans un  
peu d'eau et on le précipite de cette solu-  
tion après centrifugation de petites par-  
ties insolubles du sel sodique de l'éther  
 $\beta$ -éthanesulfonique de la cellulose par  
addition d'alcool. Le produit est purifié  
par dialyse, pendant un jour, de la solution  
aqueuse de cette préparation et, ensuite,  
par précipitation avec de l'alcool.

Dans un mélange fortement refroidi de  
60 parties en volume de pyridine sèche et  
14 parties en volume d'acide chlorosulfo-  
nique, on introduit 6 parties en poids de  
l'éther-éthanesulfonique de la cellulose  
chauffé en agitant. On chauffe, en agitant  
continuellement, la masse de réaction pen-  
dant 5 heures à 85°, on laisse ensuite  
reposer 12 heures à la température ambiante  
et on verse sur de la glace. La plus grande  
partie du dérivé cellulosique se sépare. Après  
filtration d'un précipité insoluble léger,  
on ajoute de l'alcool au filtrat aqueux, de  
telle sorte que l'éther-sel polysulfurique-  
éthanesulfonique de la cellulose précipite.  
On filtre sur amiante, on dissout le préci-  
pité dans un peu d'eau, on neutralise par  
addition de lessive de soude et on préci-  
pité le sel sodique de la solution aqueuse  
par addition d'alcool. On laisse ensuite  
reposer, pendant 12 heures, sous de l'al-  
cool, le sel sodique pour le débarrasser de  
son eau, puis ce sel est traité par de l'éther  
et, finalement, séché. Teneur en soufre  
17,2 %.

*Exemple 3.* — On laisse reposer, pendant  
3 heures, 5 parties en poids d'amidon soluble  
additionnées de 40 parties en volume de  
lessive de soude à 40 %, ce qui produit,  
en grande partie, une dissolution de la  
substance. On ajoute alors progressivement  
20 parties en poids d'acide chloroacétique.  
Le mélange se réchauffe et la solution se  
clarifie. On chauffe encore pendant 10 mi-  
nutes sur le bain-marie et on laisse reposer  
pendant la nuit.

Le produit de la réaction est alors versé  
dans 150 parties en volume d'alcool, le  
liquide huileux précipité est centrifugé,  
dissous dans l'eau et précipité à nouveau  
avec de l'alcool. Par trituration avec de  
l'alcool anhydre, le liquide huileux prend  
une consistance plus solide et, par dessicca-  
tion dans l'exciccateur au vide, se soli-  
difie finalement en une masse qu'on peut  
pulvériser. Pour purifier ce sel sodique de  
l'éther glycolique de l'amidon du chlorure  
de sodium adhérent, on le dissout à nou-  
veau dans de l'eau et on le précipite en le  
versant dans une quantité double en volume  
d'alcool. La substance ainsi précipitée est  
centrifugée, portée à l'ébullition avec de

l'alcool et de l'éther et, finalement, séchée.

Dans un mélange de 45 parties en volume de pyridine et 11 parties en volume d'acide chlorosulfonique, on incorpore 5 parties en poids d'éther glycolique sodique d'amidon et on chauffe ce mélange, pendant 5 heures, à 85-90°. Il se forme alors une solution limpide. On laisse reposer le tout pendant la nuit à la température ambiante.

10 La solution est ensuite décomposée avec 50 parties en volume d'eau, le résidu insoluble est séparé par centrifugation, lavé avec de l'eau, puis dissous dans de la lessive de soude à 10 %. Le constituant soluble

15 du produit de sulfonation est précipité avec un volume double d'alcool, centrifugé, dissous dans un peu de lessive aqueuse et incorporé à la première solution mentionnée. Le sel sodique de l'éther-sel glycol-

20 éther-sulfurique de l'amidon est alors précipité en versant cette solution dans un volume double d'alcool. La purification est obtenue par dissolution dans un mélange eau-alcool, qui est ensuite dialysé. Après

25 précipitation, par l'alcool, du sel sodique de l'éther-sel glycol-éther-sulfurique de l'amidon, celui-ci est chauffé avec de l'alcool et de l'éther, puis finalement séché.

*Exemple 4.* — On laisse reposer, pendant

30 une nuit, 5 parties en poids de glycogène, additionnées de 50 parties en volume de lessive de soude aqueuse à 40 %. On ajoute alors 50 parties en poids d'acide bromo-éthane-sulfonique de sodium et on chauffe

35 pendant 5 heures au bain-marie. La dissolution s'effectue progressivement et complètement. On laisse reposer le tout pendant la nuit à la température ambiante et le produit de la réaction est versé dans 150 parties

40 en volume d'alcool. Il précipite, tout d'a-

bord, sous forme d'un liquide huileux, mais peut être obtenu, après nouvelle précipitation dans un mélange eau-alcool et dessiccation, sous forme solide. Rendement 4,5 parties en poids d'éther sulfonique du glycogène  $\beta$ -oxyéthane.

L'éthérification de la combinaison avec de l'acide chlorosulfonique s'effectue de la même façon que dans l'exemple 3. Pour

50 4,5 parties en poids d'éther sulfonique du glycogène  $\beta$ -oxyéthane, on utilise, pour la sulfonation, un mélange de 45 parties en volume de pyridine et 11 parties en volume d'acide chlorosulfonique. On laisse réagir celui-ci pendant 5 heures à 85°. Le produit

55 de la réaction est soumis à une dialyse afin de le purifier.

Rendement 5,8 parties en poids d'éther sulfonique du glycogène  $\beta$ -oxyéthane-éther-sel-sulfosulfurique.

60

Il est bien entendu que l'invention ne s'applique pas aux produits eux-mêmes obtenus suivant le procédé qui vient d'être décrit en tant que ces produits peuvent être

65 utilisés à des fins thérapeutiques.

#### RÉSUMÉ.

L'invention a trait à un procédé pour la préparation de dérivés de polysaccharides.

Ce procédé est essentiellement caractérisé par le fait qu'il consiste à éthérifier partiellement les polysaccharides avec des acides

70 aliphatiques oxycarboniques ou oxysulfoniques et à transformer ces produits de réaction en éthers-sels polysulfuriques.

Société dite : F. HOFFMANN-LA ROCHE & C<sup>e</sup>  
(SOCIÉTÉ ANONYME).

Par procuration :  
Étienne Coudous.